



16

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 7/48</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/15280</b> (43) Date de publication internationale: 1er mai 1997 (01.05.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01529</p> <p>(22) Date de dépôt international: 1er octobre 1996 (01.10.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/12653 26 octobre 1995 (26.10.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR). DE LACHARRIERE, Olivier [FR/FR]; 6, rue Edmond-Roger, F-75015 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal / D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, NO, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: USE OF AT LEAST ONE NO SYNTHASE INHIBITOR FOR TREATING SENSITIVE SKIN</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'AU MOINS UN INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE DANS LE TRAITEMENT DES PEAUX SENSIBLES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The use of at least one NO synthase inhibitor as the active principle in a cosmetic composition for treating and/or preventing sensitive skin is disclosed. The use of at least one NO synthase inhibitor for preparing a pharmaceutical and particularly dermatological composition for treating sensitive skin is also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique à titre de principe actif pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles. L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, destinée à traiter les peaux sensibles.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## UTILISATION D'AU MOINS UN INHIBITEUR DE NO-SYNTASE DANS LE TRAITEMENT DES PEAUX SENSIBLES.

La présente invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur de  
5 NO-synthase dans une composition cosmétique à titre de principe actif pour  
traiter et/ou prévenir les peaux sensibles, ou pour la préparation d'une  
composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, destinée à  
traiter les peaux sensibles.

10 Dans le domaine des désordres cutanés, il est connu que certaines peaux sont  
plus sensibles que d'autres. Toutefois les symptômes des peaux sensibles  
étaient jusqu'à présent mal caractérisés et le problème de ces peaux était, de  
ce fait, mal défini ; personne ne connaissait exactement le processus mis en  
cause dans la sensibilité de la peau. Certains pensaient qu'une peau sensible  
15 était une peau qui réagissait aux produits cosmétiques, d'autres qu'il s'agissait  
d'une peau qui réagissait à plusieurs facteurs extérieurs, pas forcément liés aux  
produits cosmétiques. On assimilait également les peaux sensibles à des peaux  
allergiques.

20 Des tests ont été mis au point pour cerner les peaux sensibles, par exemple des  
tests à l'acide lactique et au DMSO qui sont connus pour être des substances  
irritantes : voir par exemple l'article de K. Lammintausta et al., Dermatoses,  
1988, 36, pages 45-49; et l'article de T. Agner et J. Serup, Clinical and  
Experimental Dermatology, 1989, 14, pages 214-217.

25

Du fait de la méconnaissance des caractéristiques des peaux sensibles, il était  
jusqu'à présent très difficile voire impossible de les traiter. En fait, on les traitait  
indirectement, par exemple en limitant dans les compositions cosmétiques ou  
dermatologiques l'emploi de produits à caractère irritant tels que les tensioactifs,  
30 les conservateurs ou les parfums ainsi que l'emploi de certains actifs  
cosmétiques ou dermatologiques.

Après de nombreux tests cliniques, la demanderesse a pu déterminer les symptômes liés aux peaux sensibles. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques des sensations plus ou moins  
5 douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, brûlures, échauffements, inconforts, tiraillements, etc.

La demanderesse a pu montrer en outre qu'une peau sensible n'était pas une  
10 peau allergique. En effet, une peau allergique est une peau qui réagit à un agent extérieur, un allergène, qui déclenche une réaction d'allergie. Il s'agit d'un processus immunologique qui ne se produit que lorsqu'un allergène est présent et qui ne touche que les sujets sensibilisés. La caractéristique essentielle de la  
15 peau sensible est selon la demanderesse, au contraire, un mécanisme de réponse à des facteurs extérieurs, qui peut concerner tout individu, même si les individus dits à peau sensible y réagissent plus vite que les autres. Ce mécanisme n'est pas immunologique, il est aspécifique.

La demanderesse a trouvé que les peaux sensibles pouvaient être scindées en  
20 deux grandes formes cliniques, les peaux irritables et/ou réactives, et les peaux intolérantes.

Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels  
25 que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche avec ou sans dartres ou à une peau qui présente un érythème.

30 Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à

différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments et certains produits cosmétiques. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique avec ou sans dartres et à un érythème.

- 5 Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémilogie clinique plus univoque : les sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon, tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampooings ou lotions. Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que
- 10 l'environnement, les émotions et/ou les aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment associés aux signes précédents.

Par ailleurs, dans certaines régions anatomiques comme les grands plis

15 (régions inguinales, génitale, axillaires, poplitées, anale, sous-mammaires, plis du coude) et les pieds, la peau sensible se traduit par des sensations prurigineuses et/ou des sensations dysesthésiques (échauffement, picotements) liées en particulier à la sueur, aux frottements, à la laine, aux tensioactifs, à certaines préparations cosmétiques, à l'eau dure à forte

20 concentration en calcaire et/ou aux variations de température.

Pour déterminer si une peau est sensible ou non, la demanderesse a également mis au point un test. En effet, après avoir effectué un grand nombre de tests dans le but de définir une peau sensible, elle a trouvé qu'il existait un

25 lien entre les personnes à peau sensible et celles qui réagissaient à une application topique de capsaïcine.

Le test à la capsaïcine consiste à appliquer sur environ 4 cm<sup>2</sup> de peau 0,05 ml d'une crème comprenant 0,075 % de capsaïcine et à noter l'apparition de

30 signes subjectifs provoqués par cette application, tels que picotements, brûlures et démangeaisons. Chez les sujets à peaux sensibles, ces signes apparaissent

entre 3 et 20 minutes après l'application et sont suivis de l'apparition d'un érythème qui débute à la périphérie de la zone d'application.

Jusqu'à présent, la capsaïcine était utilisée comme médicament, en particulier pour traiter les douleurs du zona. La capsaïcine provoque un relargage des neuropeptides, et en particulier des tachykinines qui proviennent de terminaisons nerveuses de l'épiderme et du derme. La demanderesse a constaté que le schéma physiopathologique commun à tous les états des peaux sensibles était l'aptitude à libérer à partir des fibres nerveuses sensibles cutanées (fibre C), différents médiateurs biologiques tels que les tachykinines notamment la substance P, le peptide dérivé de la calcitonine (CGRP) et/ou le monoxyde d'azote (NO), ce dernier étant libéré sous la dépendance d'une NO-synthase constitutive. On sait en outre que la substance P libérée par les terminaisons sensibles épidermiques induit une dégranulation des cellules sanguines impliquées dans l'inflammation (mastocytes, monocytes, macrophages) avec libération de différents médiateurs comme l'histamine, la serotonine, les interleukines, l'héparine, le facteur de nécrose tumorale de type  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Cette cascade d'événements biochimiques aboutit à une réaction inflammatoire dans laquelle le monoxyde d'azote (libéré sous la dépendance d'une NO-synthase inductible) est également impliqué. Les manifestations dysesthésiques qui sont ainsi provoquées sont dites "neurogènes".

Personne n'avait établi un lien entre le monoxyde d'azote (NO) et la peau sensible. Les signes cliniques de la peau sensible sont essentiellement subjectifs : picotements, fourmillements, prurits, tiraillements, échauffements, et ils s'associent parfois à des érythèmes. Ces signes sont dus à des facteurs extérieurs aspécifiques. Les symptômes apparaissent essentiellement localisés au visage, au cou et au cuir chevelu, mais peuvent apparaître aussi sur tout le corps.

Ainsi, la demanderesse a découvert que l'une des caractéristiques essentielles

des peaux sensibles est liée à la libération de monoxyde d'azote et donc que l'utilisation d'inhibiteur de l'enzyme liée à cette libération, la NO-synthase, peut permettre d'obtenir un effet préventif et/ou curatif des peaux sensibles.

5 Le terme NO-synthase recouvre en fait une famille d'enzymes qui de façon spécifique des tissus assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO. Le monoxyde d'azote possède de par sa structure un électron supplémentaire le rendant extrêmement réactif  
10 chimiquement. Il est notoire que de tels composés sont nocifs et l'on cherche à limiter au mieux leur production. C'est ainsi que dans le cas du monoxyde d'azote les inhibiteurs de NO-synthase ont été largement étudiés.

Les NO-synthases existent sous deux formes, une forme constitutive, nomenclature regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et la forme inductible (ou NOS 2)  
15 (Médecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845). Selon l'invention, on utilise des inhibiteurs de la forme constitutive ou de la forme inductible. Les tests pour identifier les inhibiteurs de NO-synthase constitutive ou inductible sont  
20 notamment décrits dans le brevet US 5132453.

Les inhibiteurs de NO-synthases sont donc choisis parmi les composés inhibant la synthèse et/ou accélérant le catabolisme de la NO-synthase, les composés neutralisant la NO-synthase ou les composés intervenant en modulant le signal  
25 transduit par la NO-synthase.

Ainsi, selon l'invention les inhibiteurs de NO-synthase sont des produits qui permettent *in situ* sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).  
30 Pour traiter les peaux sensibles, la demanderesse a donc envisagé d'utiliser des inhibiteurs de la NO-synthase. Elle a en effet constaté de manière

surprenante que l'incorporation d'un inhibiteur de la NO-synthase dans une composition destinée à un usage topique permet d'éviter l'irritation et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les prurits de la peau.

- 5 L'invention concerne donc plus particulièrement l'utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique à titre de principe actif pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter les peaux sensibles.
- 10 Ainsi, l'inhibiteur de la NO-synthase peut être choisi parmi des peptides, synthétiques ou naturels, éventuellement modifiés, des molécules chimiques, synthétiques ou naturelles, des acides nucléiques antisens, des ribozymes, des anticorps anti-NO-synthase.
- 15 Parmi ces inhibiteurs de la NO-synthase, on peut citer notamment la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, la NG,NG-diméthyl-L-arginine,
- 20 la NG,NG-diméthyl-arginine, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebseen.

- Parmi les inhibiteurs de la NO-synthase, on utilise préférentiellement l'ester
- 25 méthyle de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ou la NG,NG-diméthyl-arginine.

Les inhibiteurs de la NO-synthase peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

- La présente invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un inhibiteur de
- 30 NO-synthase dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, destinée à prévenir et/ou à lutter contre les



irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations d'échauffement et/ou de dysesthésie et/ou les prurits de la peau et/ou les muqueuses.

5 Selon l'invention, l'inhibiteur de NO-synthase peut être utilisé en une quantité pondérale représentant de  $10^{-6}$  % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de  $10^{-4}$  % à 1 % du poids total de la composition.

10 L'inhibiteur de NO-synthase peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou de préférence appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, anale, conjonctive). Selon le mode d'administration, cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement  
15 utilisées.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou suspension huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type  
20 lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

25

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

30

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse,

de suspension huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

- 5 Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les  
10 pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des  
15 lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosasée, le psoriasis,  
20 les lichens, les prurits sévères.

Les compositions peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

- 25 Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

L'inhibiteur de NO-synthase utilisé selon l'invention peut aussi être incorporé dans diverses compositions pour soins capillaires, et notamment des  
30 shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures

d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, des shampooings antiparasitaires, etc.

5

Les compositions peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

25

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine

30

cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

- 5 Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou  
10 paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

- Comme émulsifiants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol  
15 Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

- 20 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées  
25 comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

- La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne,  
30 les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

- 5 Selon l'invention on peut, entre autres, associer au moins un inhibiteur de NO-synthase à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées.

Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

10

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;

15

- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;

- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthriinoïdes ;

20

- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;

- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;

25

- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;

- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;

30

- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;

- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinolique ou le peroxyde de benzoyle.

Ainsi, selon un mode particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition comprenant au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

20

Les exemples de compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

25

Composition 1 : Lotion démaquillante pour le visage

N <sup>G</sup> -monométhyl-L-arginine (NMMA)	10 <sup>-5</sup> %
Antioxydant	0,05 %
Isopropanol	40,00 %
30 Conservateur	0,30 %
Eau	qsp 100 %

## Composition 2 : Gel pour le soin du visage

	7-nitroindazole	10 <sup>-4</sup> %
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00 %
	Antioxydant	0,05 %
5	Isopropanol	40,00 %
	Conservateur	0,30 %
	Eau	qsp 100 %

## Composition 3 : Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

10	NG,NG-diméthyl-L-arginine	10 <sup>-2</sup> %
	Stéarate de glycérol	2,00 %
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00 %
	Acide stéarique	1,40 %
	Triéthanolamine	0,70 %
15	Carbomer	0,40 %
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00 %
	Perhydrosqualène	12,00 %
	Antioxydant	0,05 %
	Parfum	0,50 %
20	Conservateur	0,30 %
	Eau	qsp 100 %

## Composition 4 : Shampoing

	NG,NG-diméthyl-L-arginine	10 <sup>-5</sup> %
25	Lauryl éther sulfate de Na (2,2 OE)	12,00 %
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00 %
	Parfum	0,50 %
	Conservateur	0,30 %
	Eau	qsp 100 %

**Composition 5 : Gel anti-douleur**

	N <sup>G</sup> -monométhyl-L-arginine (NMMA)	1,00 %
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00 %
	Antioxydant	0,05 %
5	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00 %
	Isopropanol	40,00 %
	Conservateur	0,30%
	Eau	qsp 100 %

**10 Composition 6 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)**

	7-nitroindazole	0,50 %
	Stéarate de glycérol	2,00 %
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00 %
	Acide stéarique	1,40 %
15	Acide glycyrrhétinique	2,00 %
	Triéthanolamine	0,70 %
	Carbomer	0,40 %
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00 %
	Huile de tournesol	10,00 %
20	Antioxydant	0,05 %
	Parfum	0,50 %
	Conservateur	0,30 %
	Eau	qsp 100 %



## REVENDECATIONS

1. Utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase, dans une composition cosmétique à titre de principe actif pour traiter et/ou prévenir les peaux sensibles.  
5
2. Utilisation d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des peaux sensibles.
- 10 3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition cosmétique ou pharmaceutique est destinée à prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou les muqueuses.  
15
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé en une quantité représentant de  $10^{-6}$  % à 10 % du poids total de la composition.
- 20 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé en une quantité représentant de  $10^{-4}$  % à 1 % du poids total de la composition.
- 25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi la  $N^G$ -monométhyl-L-arginine, l'ester méthyle de la  $N^G$ -nitro-L-arginine, la  $N^G$ -nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la NG,NG-diméthyl-L-arginine, la NG,NG-diméthyl-arginine,  
30 l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebseen.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est l'ester méthyle de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ou la NG,NG-diméthyl-arginine.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01529

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 096 521 (PROCTER & GAMBLE) 21 December 1983 see page 3, line 21 - page 4, line 3; examples 1-6 ---	1-6
X	EP,A,0 249 736 (A. NATTERMANN & CIE) 23 December 1987 see the whole document ---	1-6
X	EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 February 1991 see claims 1-6,16-24 ---	1-6
X	US,A,5 449 688 (WAHL ET AL.) 12 September 1995 see the whole document ---	1-7
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 December 1996</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">17.01.97</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Fischer, J.P.</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/01529

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 630 649 (ZENECA LIMITED) 28 December 1994 see the whole document ---	1-6
X	WO,A,95 13805 (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER) 26 May 1995 see the whole document ---	1-7
P,X	WO,A,95 34534 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 21 December 1995 see the whole document -----	1-5

Form PCT/ISA/218 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-96521	21-12-83	US-A-	4631064	23-12-86
		US-A-	4618344	21-10-86
		CA-A-	1208563	29-07-86
		CA-A-	1211715	23-09-86
-----				
EP-A-249736	23-12-87	DE-A-	3620674	23-12-87
		JP-A-	63005022	11-01-88
		US-A-	4784994	15-11-88
-----				
EP-A-413528	20-02-91	US-A-	5091171	25-02-92
		AT-T-	130187	15-12-95
		AU-A-	3311095	15-02-96
		AU-B-	660917	13-07-95
		AU-A-	5913990	21-02-91
		CA-A-	2019273	15-02-91
		DE-D-	69023574	21-12-95
		DE-T-	69023574	28-03-96
		EP-A-	0671162	13-09-95
		ES-T-	2081936	16-03-96
		US-A-	5547988	20-08-96
		US-A-	5561158	01-10-96
		US-A-	5554597	10-09-96
		US-A-	5385938	31-01-95
-----				
US-A-5449688	12-09-95	NONE		
-----				
EP-A-630649	28-12-94	CA-A-	2124912	15-12-94
		JP-A-	7002698	06-01-95
-----				
WO-A-9513805	26-05-95	AU-A-	1209995	06-06-95
		CA-A-	2176747	26-05-95
		EP-A-	0729356	04-09-96
-----				
WO-A-9534534	21-12-95	AU-A-	2891795	05-01-96
-----				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No  
PCT/FR 96/01529

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 A61K7/48		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation auxiliaire consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 096 521 (PROCTER & GAMBLE) 21 Décembre 1983 voir page 3, ligne 21 - page 4, ligne 3; exemples 1-6	1-6
X	EP,A,0 249 736 (A. NATTERMANN & CIE) 23 Décembre 1987 voir le document en entier	1-6
X	EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 Février 1991 voir revendications 1-6,16-24	1-6
X	US,A,5 449 688 (WAHL ET AL.) 12 Septembre 1995 voir le document en entier	1-7
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  17 Décembre 1996		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  17.01.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale: Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Fischer, J.P.

Formulaire PCT/ISA/218 (deuxième feuille) (juillet 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No  
PCT/FR 96/01529

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 630 649 (ZENECA LIMITED) 28 Décembre 1994 voir le document en entier ---	1-6
X	WO,A,95 13805 (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER) 26 Mai 1995 voir le document en entier ---	1-7
P,X	WO,A,95 34534 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 21 Décembre 1995 voir le document en entier -----	1-5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

I n° de l'application internationale No

PCT/FR 96/01529

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-96521	21-12-83	US-A- 4631064	23-12-86
		US-A- 4618344	21-10-86
		CA-A- 1208563	29-07-86
		CA-A- 1211715	23-09-86
-----			
EP-A-249736	23-12-87	DE-A- 3620674	23-12-87
		JP-A- 63005022	11-01-88
		US-A- 4784994	15-11-88
-----			
EP-A-413528	20-02-91	US-A- 5091171	25-02-92
		AT-T- 130187	15-12-95
		AU-A- 3311095	15-02-96
		AU-B- 660917	13-07-95
		AU-A- 5913990	21-02-91
		CA-A- 2019273	15-02-91
		DE-D- 69023574	21-12-95
		DE-T- 69023574	28-03-96
		EP-A- 0671162	13-09-95
		ES-T- 2081936	16-03-96
		US-A- 5547988	20-08-96
		US-A- 5561158	01-10-96
		US-A- 5554597	10-09-96
		US-A- 5385938	31-01-95
-----			
US-A-5449688	12-09-95	AUCUN	
-----			
EP-A-630649	28-12-94	CA-A- 2124912	15-12-94
		JP-A- 7002698	06-01-95
-----			
WO-A-9513805	26-05-95	AU-A- 1209995	06-06-95
		CA-A- 2176747	26-05-95
		EP-A- 0729356	04-09-96
-----			
WO-A-9534534	21-12-95	AU-A- 2891795	05-01-96
-----			